

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

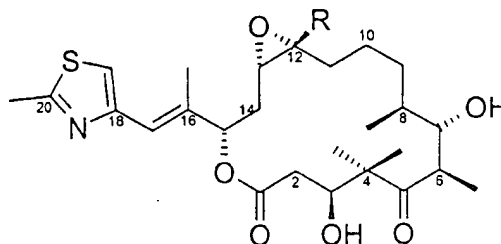


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>C07D 493/00</b>		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/49021</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	24. August 2000 (24.08.00)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01333</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Februar 2000 (18.02.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 08 765.2 18. Februar 1999 (18.02.99) DE 199 54 230.9 4. November 1999 (04.11.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimstrasse 8a, D-13503 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, D-13467 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Eichenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
(54) Title: 16-HALOGEN-EPOTHILONE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR PHARMACEUTICAL USE			
(54) Bezeichnung: 16-HALOGEN-EPOTHILON-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG			
<div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div>			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to novel epothilone derivatives of general formula (I), wherein R<sup>8</sup> means a halogen atom, especially a fluorine or chlorine atom, and the remaining substituents have the meanings given in the description. The novel compounds are suitable for producing medicaments.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin R<sup>8</sup> ein Halogenatom, insbesondere ein Fluor- oder Chloratom, bedeutet, sowie die übrigen Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Die neuen Verbindungen sind zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet.</p>			

## 16-Halogen-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung

- 5 Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



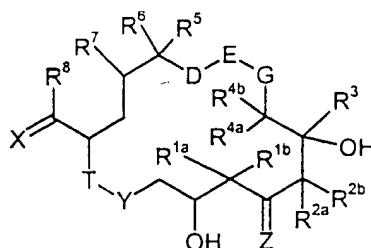
Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH<sub>3</sub>)

10

- z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorkliniken sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant. Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647 beschrieben sind, erfolgen.

- Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben. Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt. Auch Epothilon C und D (Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 12 und 13:

-3-



I,

worin

- R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,
- 5 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5
- R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,
- G ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe CH<sub>2</sub>,
- R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,
- 10 D-E eine Gruppe
- $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$ ,  $\text{HC}=\text{CH}$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{HC}-\text{CH}$  (with oxygen bridge),  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{C}-\text{OH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,
- R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>O-Alkyl, CH<sub>2</sub>O-Acyl, CN, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(Alkyl, Acyl)<sub>1,2</sub>, CH<sub>2</sub>Hal
- 15 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,
- R<sup>8</sup> ein Halogenatom oder eine Cyanogruppe,
- X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>23</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR<sup>9</sup> oder eine
- 20 Gruppierung CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,
- wobei
- R<sup>23</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest,
- R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>X</sup>,
- R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen
- 25 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, Aryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkylrest oder

Für die beiden Substituenten  $R^{4a}/R^{4b}$  steht vorzugsweise die Kombination  $H/CH_3$ .

- Eine Ausführungsform der Erfindung sieht solche Verbindungen der allgemeinen Formel I vor, worin  $R^8$  für ein Fluor- oder Chloratom steht und  $R^{1a} + R^{1b}$  gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

- Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^8$  für ein Fluor- oder Chloratom und  $R^{10}/R^{11}$  für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

Noch eine andere Variante sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I worin  $R^8$  für ein Fluor- oder Chloratom und  $R^{2a}/R^{2b}$  für Ethyl/Wasserstoff stehen.

- Noch eine weitere Ausführungsform der Erfindung sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^8$  für ein Fluor- oder Chloratom steht,  $R^{1a} + R^{1b}$  gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten sowie  $R^{2a}/R^{2b}$  für Ethyl/Wasserstoff stehen.

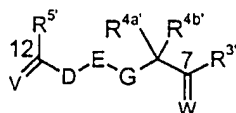
- Außerdem ist noch diese Variante für die erfindungsgemäßen Verbindungen zu nennen, worin  $R^8$  für ein Fluor- oder Chloratom steht,  $R^{2a}/R^{2b}$  für Ethyl/Wasserstoff und  $R^{10}/R^{11}$  für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

- Weitere Ausgestaltungsformen der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den Merkmalen der Unteransprüche.

- Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Dieses Verfahren ist zur Herstellung von Epothilon-Derivaten, welche als  $R^8$  anstelle des erfindungsgemäßen Halogenatoms beispielsweise eine Methyl- oder längere Alkylgruppe enthalten, in der DE 197 51 200.3, Anmeldetag 13.11.1997 sowie in der dazu korrespondierenden WO 99/07692 beschrieben. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.

B steht für ein C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel

5



**B**

worin

$R^{3'}$ ,  $R^{4a'}$ ,  $R^{4b'}$  und  $R^{5'}$  die bereits für  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  und  $R^5$  genannten Bedeutungen haben,

10 D, E und G die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und

V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen  $OR^{17}$ , eine  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkyl- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder  $H/OR^{16}$ ,

W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen  $OR^{19}$ , eine  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkyl- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder

15  $H/OR^{18}$ ,

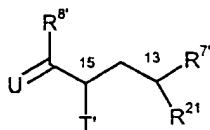
$R^{16}$ ,  $R^{18}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  $PG^1$

$R^{17}$ ,  $R^{19}$  unabhängig voneinander  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl,

bedeuten.

20

C steht für ein C13-C16-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



**C**

25 worin

$R^{8'}$  die bereits in der allgemeinen Formel I für  $R^8$  genannte Bedeutung hat und

$R^{7'}$  ein Wasserstoffatom,

Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen, in Frage. Heteroatome in den Heteroarylresten können oxidiert sein; so kann beispielsweise der Thiazolring in Form des N-Oxids vorliegen.

- 5 Wenn nicht anders erwähnt, schließt die Definition „Aryl“ immer auch „Heteroaryl“ mit ein.

- Die Aralkylgruppen in R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup> und R<sup>15b</sup> können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen  
10 beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen.

- Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20  
15 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

- 20 Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-,  
25 Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

- Die Acylgruppen PG<sup>x</sup> bzw. PG<sup>z</sup> in R<sup>9</sup> und R<sup>12</sup> können 1 bis 20 Kohlenstoffatome  
30 enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Als Aminoschutzgruppen kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Beispielsweise genannt seien die Boc-, Z-, Benzyl, f-Moc-, Troc-, Stabase- oder Benzostabase-Gruppe.

- (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 dion
- (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

20 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion



- 4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-
- 15 decan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-
- 30 decan-5,9-dion
- 4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 5 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

- 15 4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

20

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 25 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

- 30 Darstellung der Teilfragmente A und B:

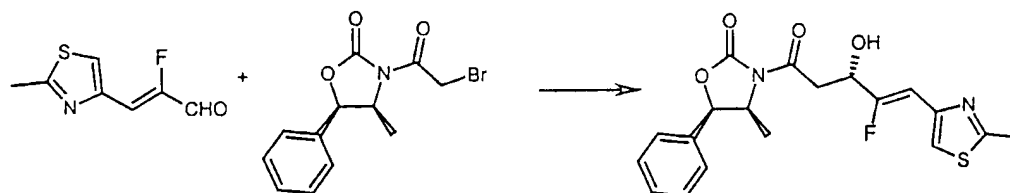
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formeln A und B lassen sich wie in der DE 19751200.3 bzw. der korrespondierenden WO 99/07692 beschrieben herstellen.

35

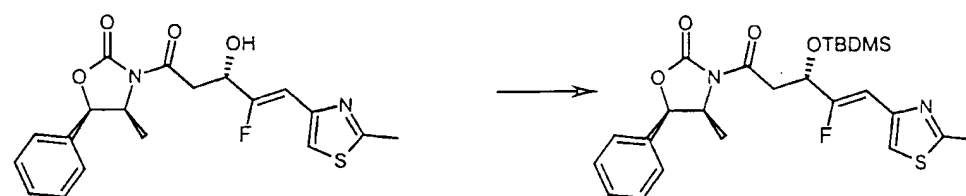
-19-



1e)

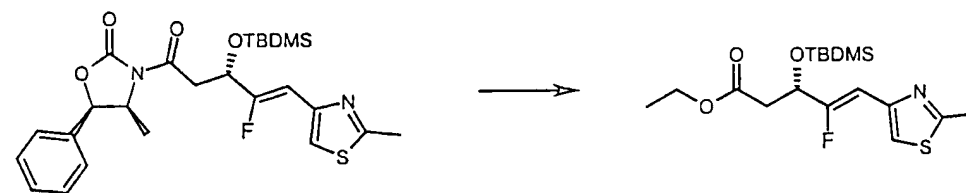


1f)

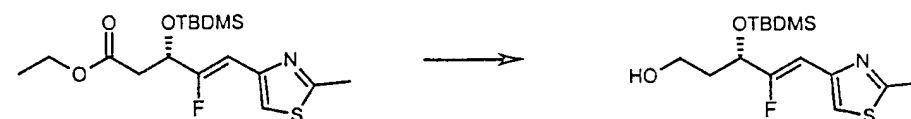


5

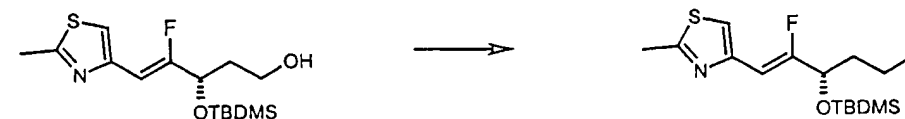
1g)



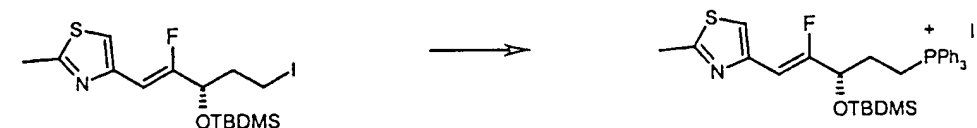
1h)

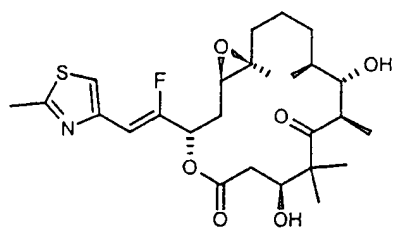
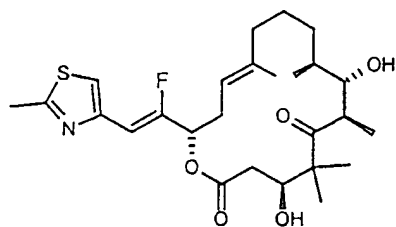


10 1i)

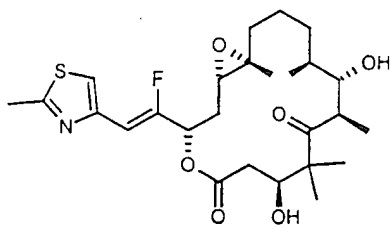


1j)



Beispiel 4

Titelverbindung A



Titelverbindung B

Erfindungsgemäß sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel C bevorzugt, worin

R<sup>8'</sup> für ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, und/oder

5

U für ein Sauerstoffatom steht, und/oder

der für R<sup>10</sup> und/oder R<sup>11</sup> stehende Arylrest für einen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus der Gruppe der Substituenten Halogen, freie Hydroxygruppe oder geschützte Hydroxygruppe OPG<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Azido, Nitro, Nitril, Amino (NH<sub>2</sub>), substituierten Phenylrest oder für einen gegebenenfalls mit 1 bis 2 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylresten substituierten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest, insbesondere für einen aus der Gruppe 2-, 3-Furanyl-, 2-, 3-, 4-Pyridinyl-, 2-, 4-, 5-Thiazolyl-, 2-, 4- und 5-Imidazolylrest, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylreste substituiert ist, ausgewählten Substituenten steht und/oder

15

PG<sup>2</sup> und PG<sup>3</sup> aus der Gruppe der Substituenten Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Benzoylrest ausgewählt sind,

20

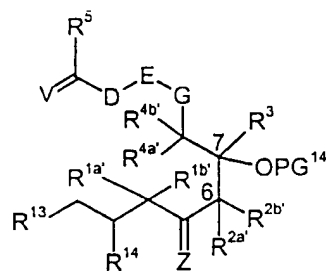
insbesondere PG<sup>2</sup> ein tert.-Butyldimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Benzyl-, Tetrahydropyranyl-Rest ist.

25

Als Schutzgruppen PG<sup>4</sup> und PG<sup>5</sup> kommen alle schon vorstehend für PG<sup>2</sup> und PG<sup>3</sup> angegebenen Schutzgruppen in Frage.

30

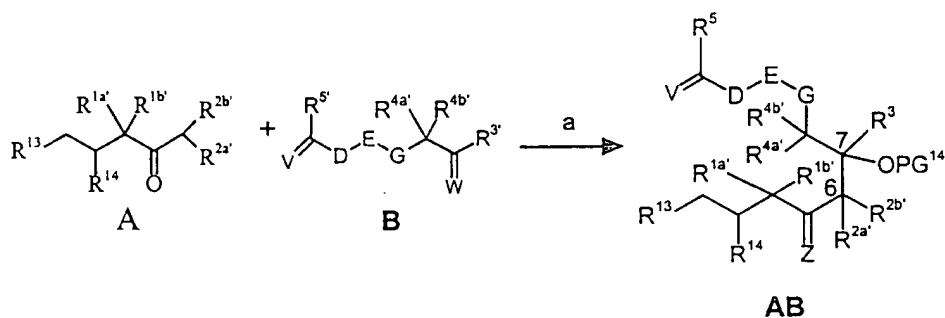
Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem Teilfragmente der allgemeinen Formel BC



AB,

- worin R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup>, R<sup>2b'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a'</sup>, R<sup>4b'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, D, E, G, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten A und B nach dem in Schema 1 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 1



- 10 Schritt a (A + B → AB):

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch

- 15 bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC

denen T-Y die Bedeutung O-C(=O) besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z.B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

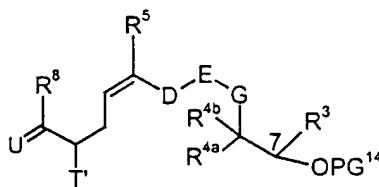
5

Schritt d (ABC  $\rightarrow$  I):

Die Verbindungen ABC, in denen R<sup>13</sup> eine Gruppe CH<sub>2</sub>OH und R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen T-Y die Bedeutung von O-CH<sub>2</sub> hat, umsetzen.

Die Verbindungen ABC, in denen R<sup>13</sup> eine Gruppe CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>Alkyl oder CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>Aryl oder CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>Aralkyl und R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Buthyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkalihexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen T-Y die Bedeutung von O-CH<sub>2</sub> hat, zyklisieren.

20



BC

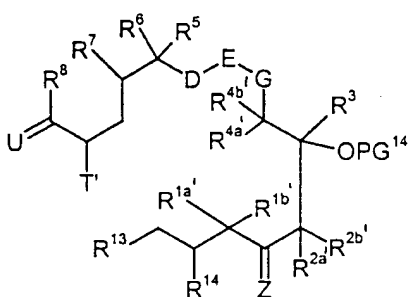
worin R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, D, E, T' und U die bereits genannten Bedeutungen haben und PG<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

25

Schema 3

- iodatom überführt werden, das anschließend in eine Stickstofffunktion Nf, wobei Nf vorzugsweise ein Azid oder ein geschütztes Amin darstellt, überführt wird. Alternativ kann die Hydroxylgruppe an C-15 (R<sup>20</sup> in der Bedeutung von Wasserstoff) in eine Abgangsgruppe vorzugsweise in ein Alkyl- oder Aralkyl-sulfonat überführt und dieses dann durch ein Stickstoffnukleophil Nf substituiert werden.

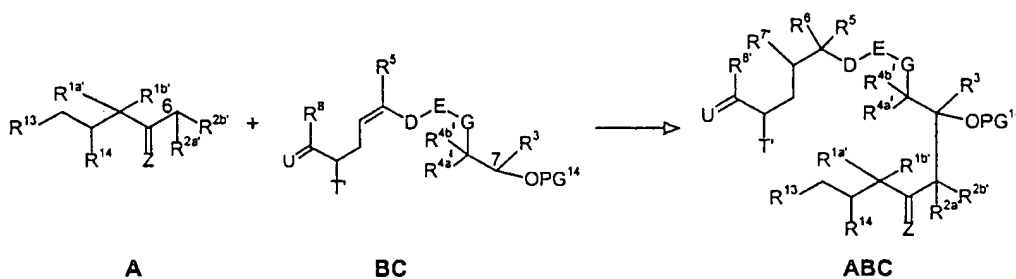
Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC



ABC,

worin R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup>, R<sup>2b'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a'</sup>, R<sup>4b'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, D, E, G, T', U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten BC und A nach dem in Schema 4 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 4



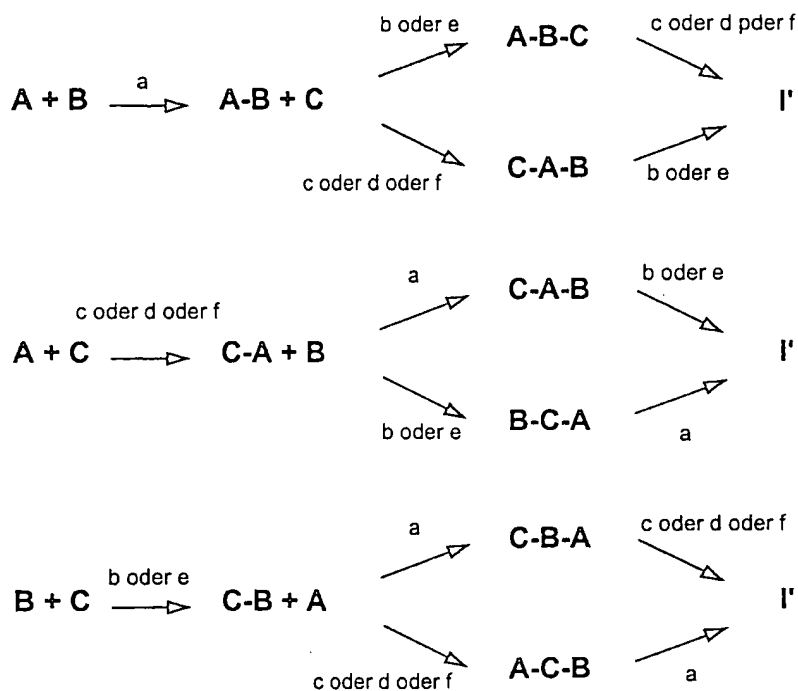
- Die Einführung der Stickstofffunktion an C-15 kann wie bereits für C''' bzw. BC''' beschrieben, auch auf der Stufe ABC erfolgen. Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den



Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 5 angegeben, verknüpfen:

Schema 5

5



10

Freie Hydroxylgruppen in I, I', A, B, C, AB, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder  
15 Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung vorliegende Erfindung betrifft alle Stereoisomeren der beschriebenen und beanspruchten Verbindungen und auch deren Gemische.

20

- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z.B. PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>, 6-Oxo-PGE<sub>1</sub> sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol),
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorwachstum fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

15 In vitro Aktivität von Epothilon-Derivaten an humanen Tumorzelllinien

- a) IC<sub>50</sub>-Werte [nM] für die Wachstumshemmung humaner MCF-7-Brust- und multi-drug-resistenter NCI/ADR-Karzinomzelllinien von Epothilon-Derivaten mit 13Z-Olefin im Kristall-Violett-Assay im Vergleich zu Epothilon D.

Tabelle 1:

Verbindung	MCF-7	NCI/ADR	Selektivität*
Epothilon D	23	50	2,2
Taxol	4,0	>>100	>>25
Bsp. 1	4,3	12	2,8
Bsp. 5	5,1	37	7,3
Bsp. 9	5,0	10	2,0
Bsp. 13	5,8	28	4,8
Bsp. 17	6,1	33	5,4

\*: Selektivität = IC<sub>50</sub>-(NCI/ADR) : IC<sub>50</sub> (MCF-7)

- 25 Die Verbindungen der Beispiele 1, 9, 13 und 17 besitzen eine signifikant höhere Wirkstärke im Vergleich zur strukturell ähnlichen Referenzverbindung Epothilon D. Alle Verbindungen zeigen im Unterschied zu Taxol eine Wirkung an der multi-drug-resistenten Zelllinie NCI/ADR.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur  
5 Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form der  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrinclathrate, vorliegen oder in Liposomen verkapselt sein.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält  
10 etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie  
15 darauf einschränken zu wollen.

120 ml Dimethoxyethan zu und rührt anschließend 2 Stunden bei 24°C unter Argon. Nach dem versetzen mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert man dreimal mit Essigester, wäscht die organische Phase mit verdünnter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Das Gemisch der Z- und E-konfigurierten Olefine trennt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/Essigester 4:6 bis 3:7 erhält man neben 3.9 g einer Mischfraktion 7.5 g (2E)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester und 7.3 g der Titelverbindung als farblose Öle.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.36 (3H), 2.73 (3H), 4.33 (2H), 7.20 (1H), 7.67 (1H) ppm.

10

## Beispiel 1c

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propen-1-ol

Zu einer Lösung aus 18,8 g des vorstehend hergestellten Esters in 260 ml Toluol tropft man bei -70°C unter Stickstoff 136 ml einer 1.2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol. Nach einer Stunde tropft man langsam 55 ml Isopropanol und anschließend 68 ml Wasser dazu und rührt 2 Stunden kräftig nach. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt, der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-70% Essigester erhält man 13,4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.69 (3H), 3.71 (1H), 4.27 (2H), 6.18 (1H), 7.35 (1H) ppm.

## Beispiel 1d

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propenal

25

Zu einer Lösung aus 13,28 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 200 ml Toluol gibt man portionsweise insgesamt 53.3 g Braunstein und rührt kräftig unter Stickstoff 4 Stunden nach. Braunstein wird über Celite abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-30% Essigester erhält man 9,93 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.77 (3H), 6.95 (1H), 7.88 (1H), 9.36 (1H) ppm.

## Beispiel 1e

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-pentensäureethylester

- 5 Zu einer Lösung aus 15,5 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 70 ml Ethanol gibt man 2,8 ml Titan(IV)ethylat und kocht 4 Stunden am Rückfluß unter Stickstoff. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 70 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser versetzt und 20 Minuten gerührt. Titanoxid wird abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Hexan versetzt, die Kristalle werden abgesaugt und zweimal mit
- 10 Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltenen Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-50% Essigester erhält man 11,9 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.11 (6H), 0.91 (9H), 1.26 (3H), 2.70 (2H), 2.71 (3H), 4.15 (2H), 4.74 (1H), 6.12 (1H), 7.37 (1H) ppm.

15

Beispiel 1h

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-penten-1-ol

- 20 Zu einer Lösung aus 10.5 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 250 ml Toluol tropft man unter Stickstoff bei  $-70^\circ\text{C}$  langsam 58.6 ml einer 1.2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol und rührt eine Stunde bei  $-30^\circ\text{C}$ . Man tropft langsam bei  $-70^\circ\text{C}$  10 ml Isopropanol dazu, anschließend 22 ml Wasser und rührt bei  $25^\circ\text{C}$  2 Stunden kräftig nach. Der Niederschlag wird abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an
- 25 Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-70% Essigester erhält man 7.73 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.12 (3H), 0.16 (3H), 0.93 (9H), 2.00 (2H), 2.72 (3H), 3.77 (1H), 3.86 (1H), 4.53 (1H), 6.13 (1H), 7.36 (1H) ppm.

30 

Beispiel 1i

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1-iod-4-fluor-4-penten

- 35 Zu einer Lösung aus 7,31 g Triphenylphosphin in 106 ml Methylenchlorid gibt man 1,90 g Imidazol. Zu dieser Lösung gibt man 7,07 g Iod, läßt 10 Minuten rühren und tropft dann eine Lösung aus 7.7 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 28 ml Methylenchlorid zu und rührt 30 Minuten. Es wird abfiltriert, gut mit Ether gewaschen,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

- 5 Zu 15 mg der in Beispiel 1 hergestellten Titelverbindung in 0,3 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Argon 0,172 ml EDTA und 0,288 ml 1,1,1-Trifluoraceton, anschließend eine Mischung aus 35,0 mg Oxon und 20,2 mg Natriumhydrogencarbonat. Man rührt 3,5 Stunden bei 0°C. Man versetzt mit 2 ml Natriumthiosulfatlösung, rührt 5 Minuten und verdünnt mit 80 ml Essigester. Die organische Phase wird einmal mit
- 10 halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch zweifache präparative Dickschichtchromatographie gereinigt. Mit Methylenchlorid/Essigester 2:8 (1.PDC) bzw. Methylenchlorid/methanol 98:2 (2.PDC), erhält man 2,5 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 6 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als
- 15 farblose Öle.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) von A: δ = 0.99 (3H), 1.04 (3H), 0.8-1.9 (11H), 1.30 (3H), 1.41 (3H), 2.17 (2H), 2.47 (1H), 2.58 (1H), 2.71 (3H), 3.01 (1H), 3.2-3.4 (1H), 3.78 (1H), 4.33 (1H), 4.8-5.0 (1H), 5.71 (1H), 6.26 (1H), 7.53(1H) ppm.

- <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) von B: δ = 0.99 (3H), 1.01 (3H), 0.9-1.9 (6H), 1.12 (3H), 1.30 (3H),
- 20 1.33 (3H), 1.95-2.10 (4H), 2.18 (2H), 2.41 (1H), 2.48 (1H), 2.70 (3H), 3.2-3.4 (1H), 3.63 (1H), 3.85 (1H), 4.34 (1H), 5.34 (1H), 5.63 (1H), 6.19 (1H), 7.51 (1H) ppm.

#### Beispiel 4

- (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-
- 25 dion (A) und

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-

dion (B)

30

In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus 38 mg der in Beispiel 2 hergestellten Titelverbindung 8.8 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 9.0 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.

- <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) von A: δ = 0.95 (3H), 1.00 (3H), 0.8-1.65 (8H), 1.14 (3H), 1.28
- 35 (3H), 1.33 (3H), 1.91 (1H), 2.18 (2H), 2.54 (2H), 2.68 (3H), 3.05 (1H), 3.43 (1H), 3.63 (1H), 4.26 (1H), 5.66 (1H), 6.24 (1H), 7.52 (1H) ppm.

## Beispiel 5c

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-chlor-2-propen-1-ol

- 5 In Analogie zu Beispiel 1c erhält man aus 32 g des in Beispiel 5b hergestellten Esters, in Toluol als Lösungsmittel, 22,8 g der Titelverbindung.

## Beispiel 5d

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-chlor-2-propenal

10

9,8 g des in Beispiel 5c hergestellten Alkohols werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst und mit 26,14 ml Triethylamin versetzt. Anschließend werden 16,14 g SO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex addiert und 1h bei 24°C gerührt. Nun wird mit Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-

- 15 Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach eindampfen im Vakuum erhält man 10,03 g der Titelverbindung.

## Beispiel 5e

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-

- 20 3-hydroxy-4-chlor-4-penten-1-on

In Analogie zu Beispiel 1e erhält man aus 3,3 g des in Beispiel 5d hergestellten Aldehyds 1,4 g der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,95 (3H), 2,7 (3H), 3,38 (1H), 3,45-3,55 (1H), 3,56 (1H), 4,8

- 25 (1H), 4,89 (1H), 5,7 (1H), 7,18 (1H), 7,28-7,48 (5H), 7,83 (1H) ppm.

## Beispiel 5f

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-  
3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-penten-1-on

30

In Analogie zu Beispiel 1f erhält man aus 1,4 g des in Beispiel 5e hergestellten Alkohols 580 mg der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,11 (3H), 0,15 (3H), 0,9 (9H), 0,85-0,95 (3H), 2,7 (3H), 3,26 (1H), 3,58 (1H), 4,77 (1H), 4,99 (1H), 5,64 (1H), 7,05 (1H), 7,25-7,46 (5H), 7,83 (1H)

- 35 ppm.

## Beispiel 5k

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-chlor-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienol-tetrahydropyran-2-yl-ether

- 5 Zu einer Lösung aus 8 g des in Beispiel 5j hergestellten Phosphoniumsalzes in 22 ml Tetrahydrofuran werden, bei 0°C unter Stickstoff, vorsichtig 6,94 ml Butyllithium (1,6molar in Hexan) getropft und 20 Minuten gerührt (dunkelrote Lösung). Nun wurden 1,69 g (6S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy)-heptan-2-on, gelöst in 11 ml Tetrahydrofuran, zum Reaktionsgemisch getropft. Das Reaktionsgemisch rührte 30
- 10 Minuten nach und wurde anschließend mit 11 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Nach weiteren 5 Minuten wurde das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt, 1x mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Ether 0-50% erhält man 4,8 g der Titelverbindung.
- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,05-0,1 (6H), 0,85-0,95 (12H), 1,0-2,52 (14H), 1,6 (3H), 2,7 (3H), 3,07-3,27 (1H), 3,42-3,54 (3H), 3,86 (1H), 4,26 (1H), 4,56 (1H), 5,12 (1H), 6,97 (1H), 7,81 (1H) ppm.

## Beispiel 5l

- 20 (2S,6E/Z,9S,10Z)-10-chlor-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienol

- Zu einer Lösung aus 2,9 g des in Beispiel 5k hergestellten Olefins in 40 ml Ethanol werden 134,38 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat addiert und 6 Stunden, bei 55°C unter
- 25 Stickstoff, gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 0-30% erhält man 1,73 g der Titelverbindung.

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,05-0,1 (6H), 0,92 (9H), 1,02/1,09 (3H), 1,59/1,61 (3H), 1,15-1,8 (4H), 1,93-2,08 (2H), 2,23-2,52 (3H), 2,72 (3H), 4,27 (1), 5,15 (1H), 6,95/6,98 (1H), 7,81
- 30 (1H), 9,54/9,6 (1H) ppm.

## Beispiel 5m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-chlor-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienal



- Zu einer Lösung aus 1,52 g des in Beispiel 5n hergestellten Alkohols gelöst in 21,3 ml Methylenchlorid tropft man bei 0°C unter Stickstoff 722 µl Lutidin. Nach 5 Minuten gibt man 813 µl tert.-Butyldimethylsilyltriflat zum Reaktionsgemisch und rührt 1,5 Stunden nach. Anschließend wird mit Ether verdünnt, 1x mit 1N Salzsäure, 2x mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Ether 0-20% erhält man 221 mg der Titelverbindung.

## Beispiel 5p

- 10 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1-ol

- Zu einer Lösung aus 1,9 g des in Beispiel 5o hergestellten Silylethers in 15 ml Methylenchlorid und 15 ml Methanol gibt man bei 0°C unter Stickstoff 453,45 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 2 Stunden nach. Anschließend wird mit 13 ml Triethylamin versetzt, nach 5 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, mit Methylenchlorid verdünnt, die organische Phase 1x mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 1,41 g der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,02-0,13 (18H), 0,85-0,96 (30H), 1,08 (3H), 1,23 (3H), 1,6 (3H), 1,0-2,1 (10H), 2,32-2,52 (2H), 2,72 (3H), 3,13 (1H), 3,65 (2H), 3,8 (1H), 4,08 (1H), 4,21-4,3 (1H), 5,13 (1H), 6,98 (1H), 7,8 (1H) ppm.

25

## Beispiel 5q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dienal

30

- Zu einer Lösung aus 1,4 g des in Beispiel 5p hergestellten Alkohols in 19 ml Methylenchlorid und 4,5 ml Dimethylsulfoxid gibt man bei Raumtemperatur unter Stickstoff 1,14 ml Triethylamin. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 520 mg SO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex versetzt und 2 Stunden gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wird 5 Minuten gerührt, mit Ether verdünnt, 2x mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über

35

## Beispiel 5t

- (A) (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (B) (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 10 Zu einer Lösung aus 180 mg des in Beispiel 5s hergestellten Alkohols in 3,4 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C unter Stickstoff 72,7 µl Triethylamin. Anschließend werden 48,2 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid addiert und 1 Stunde gerührt. Nun wird diese Suspension über 3 Stunden mit einer Dosierpumpe zu einer Lösung aus 289,91 mg 4-N,N-Dimethylaminopyridin in 25,4 ml Toluol getropft und 1 Stunde gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft.
- 15 Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 20% und anschließender Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol 0,5% erhält man 32 mg (E-Verbindung) Titelverbindung A und 81 mg (Z-Verbindung) der Titelverbindung B.
- (B) <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,02-0,15 (12H), 0,85 (9H), 0,97 (9H), 0,9-2,95 (11H), 1,0 (3H), 1,1 (3H), 1,15 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 2,71 (3H), 3,04 (1H), 3,9 (1H), 4,03 (1H), 5,13 (1H), 5,19 (1H), 7,06 (1H), 7,83 (1H) ppm.
- 20

## Beispiel 5

- (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25

- Zu einer Lösung aus 80 mg der in Beispiel 5t hergestellten Titelverbindung B in 314 µl Methylenchlorid gibt man bei -20°C unter Stickstoff 702 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid und rührt 5,5 Stunden bei 0°C nach. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 50% erhält man 43,8 mg der Titelverbindung.
- 30

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C): δ = 0,94 (3H), 0,82-3,3 (14H), 1,11 (3H), 1,23 (6H), 1,67 (3H), 2,64 (3H), 3,58 (1H), 4,27 (1H), 5,16 (1H), 5,39 (1H), 7,06 (1H), 7,77 (1H) ppm.

Beispiel 8

(A) (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 5 (B) (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- Zu einer Lösung aus 14 mg der in Beispiel 6 hergestellten Epothilon-D-Derivates in 0,3 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Stickstoff 154,8 µg Ethylendiamintetraessigsäure-di-Natriumsalz und 324,73 µg 1,1,1-Trifluoraceton. Anschließend werden 34,65 µg Oxone und 17,74 µg Natriumhydrogencarbonat zum Reaktionsgemisch gegeben und 4 Stunden gerührt. Nun wird mit 2 ml Natriumthiosulfat-Lösung versetzt, mit 100 ml Essigester verdünnt, mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über 15 Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol 20% erhält man 6,8 mg (polar) A und 3,4 mg (unpolar) B der Titelverbindung.

20 Beispiel 9

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- Analog zu Beispiel 5 werden aus 431 mg (0,585 mmol) der unter 9j beschriebenen 25 Verbindung A 235 mg der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.00 (3H), 1.27 (3H), 1.66 (3H), 2.70 (3H), 2.75-3.04 (3H), 3.43 (1H), 3.68 (1H), 4.42 (1H), 5.13 (1H), 5.37-5.46 (1H), 6.15-6.29 (1H), 7.36 (1H) ppm.

Beispiel 9a

- 30 (2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethylundeca-6,10-dienol-tetrahydropyran-2-yl-ether

- Analog zu Beispiel 5k werden aus 2,47 g (10,8 mmol) 6(S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))heptan-2-on (Darstellung siehe: DE 19751200.3) und 11,4 g (16,2 35 mmol) der unter Beispiel 1j beschriebenen Verbindung 3,52 g der Titelverbindung erhalten.

2.50 (4H), 2.70 (3H), 3.20-3.36 (2H), 3.58 (2H), 4.08-4.25 (2H), 5.14 (1H), 5.98-6.13 (1H), 7.33 (1H) ppm.

Beispiel 9e

- 5 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-dien

- 10 Aus 2,18 g (2,55 mmol) der unter 9d beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5o 2,47 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.00-0.20 (24H), 0.85-1.00 (39H), 1.06 (3H), 1.48 + 1.67 (3H), 2.20-2.47 (4H), 2.72 (3H), 3.08 (1H), 3.59 (2H), 3.78 (1H), 4.10 (1H), 4.14-4.25 (1H), 5.15 (1H), 6.00-6.13 (1H), 7.35 (1H) ppm.

- 15 Beispiel 9f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-ol

- 20 Aus 2,47 g (2,55 mmol) der unter 9e beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5p 1,626 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.03-0.13 (12H), 0.04-0.20 (6H), 0.86-1.03 (30H), 1.08 (3H), 1.59+ 1.68 (3H), 1.70-2.50 (10H), 2.72 (3H), 3.12 (1H), 3.64 (2H), 3.81 (1H), 4.08 (1H), 4.13-4.27 (1H), 5.15 (1H), 6.00-6.17 (1H), 7.35 (1H) ppm.

25

Beispiel 9g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dienal

30

Aus 1,626 g (1,91 mmol) der unter 9f beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5q 1,628 g der Titelverbindung erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02-0.12 (15H), 0.18 (3H), 0.85-1.00 (30 H), 1.05-1.10 (3H), 1.59 + 1.68 (3H), 1.70-2.55 (10H), 2.71 (3H), 3.75 (1H), 4.12-4.25 (1H), 4.53 (1H), 5.17 (1H), 6.00-6.15 (1H), 7.33 (1H), 9.75 (1H) ppm.
- 35

2.72 (3H), 2.76-3.00 (2H), 3.92 (1H), 4.41 (1H), 5.08-5.12 (2H), 6.08-6.22 (1H), 7.38 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0.02 (3H), 0.07 (3H), 0.11 (3H), 0.14 (3H), 0.90 (9H), 0.93 (9H), 1.02 (3H), 1.25 (3H), 1.51 (3H), 1.70-2.15 (8H), 2.30-2.60 (4H), 2.72 (3H), 2.77-  
5 2.93 (2H), 4.19 (1H), 4.59 (1H), 5.10 (1H), 5.42 (1H), 6.09-6.23 (1H), 7.36 (1H) ppm.

#### Beispiel 10

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluor)-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-  
10 dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluor)-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion (B)

Aus 50 mg (0,098 mmol) der unter Beispiel 9 beschriebenen Verbindung werden analog  
15 zu Beispiel 7 31 mg der Titelverbindung A und 7 mg der Titelverbindung B erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0.99 (3H), 1.25 (3H), 1.28 (3H), 2.71 (3H), 2.81 (1H), 3.02-3.12 (1H), 3.62-3.77 (2H), 4.40 (1H), 5.56-5.68 (1H), 6.17-6.81 (1H), 7.37 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0.92 (3H), 1.20 (3H), 1.38 (3H), 2.75 (3H), 3.00 (1H), 3.11 (1H), 3.86 (1H), 4.42 (1H), 5.29 (1H), 6.26-6.39 (1H), 7.41 (1H) ppm.

20

#### Beispiel 11

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-((1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 Aus 395 mg (0,54 mmol) der unter 9j beschriebenen Verbindung B werden analog zu Beispiel 5t 200 mg der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.00 (3H), 1.25 (3H), 1.54 (3H), 2.69 (1H), 2.97-3.08 (1H), 3.63 (1H), 4.44 (1H), 5.09 (1H), 5.54-5.63 (1H), 6.11-6.25 (1H), 7.38 (1H) ppm.

#### 30 Beispiel 12

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluor)-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluor)-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-  
35 trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion (B)

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-dien

- 5 Aus 2,042 g (2,351 mmol) der unter 13a beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5o 2,311 g der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.00-0.20 (24 H), 0.80-0.99 (42 H), 1.60 + 1.68 (3H), 2.70 (3H), 3.02 (1H), 3.60 (2H), 3.86 (1H), 4.04-4.25 (2H), 5.97-6.13 (1H), 7.32 (1H) ppm.

- 10 Beispiel 13c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-ol

- 15 Aus 2,311 g (2,351 mmol) der unter 13b beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5p 1,593 g der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.02-0.19 (18H), 0.80-0.99 (33H), 1.57 (3H) + 1.67 (3H), 2.70 (3H), 3.04 (1H), 3.60-3.71 (2H), 3.87 (1H), 4.04-4.25 (2H), 5.13 (1H), 5.95-6.11 (1H), 7.33 (1H) ppm.

- 20

Beispiel 13d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dienal

- 25

Aus 1,593 g (1,834 mmol) der unter 13c beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5q 1,589 g der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.04-0.20 (18H), 0.82-1.00 (33H), 1.58 (3H) + 1.68 (3H), 2.71 (3H), 3.04 (1H), 3.86 (1H), 4.19 (1H), 4.55 (1H), 5.17 (1H), 5.98-6.12 (1H), 7.33 (1H), 9.79 (1H) ppm.

- 30

Beispiel 13e

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]hepta-deca-

- 35 12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-

Beispiel 14

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (B)

Aus 40 mg (0,0767 mmol) der unter Beispiel 13 beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 7 26 mg der Titelverbindung A und 6 mg der Titelverbindung B erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0.95 (3H), 0.98 (3H), 1.29 (3H), 2.71 (3H), 2.78 (1H), 3.03 (1H), 3.67 (1H), 4.40 (1H), 5.66 (1H), 6.16-6.79 (1H), 7.38 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0.95-1.00 (6H), 1.26 (3H), 2.70 (3H), 2.91 (1H), 2.95-3.05 (2H), 3.34 (1H), 3.73 (1H), 4.48 (1H), 5.73 (1H), 6.22-6.35 (1H), 7.40 (1H) ppm.

Beispiel 15

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Analog zu Beispiel 5 werden aus 433 mg (0,5778 mmol) der unter 15b beschriebenen Verbindung 214 mg der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.94 (3H), 1.02 (3H), 1.54 (3H), 2.61-2.74 (1H), 2.68 (3H), 3.08 (1H), 3.73 (1H), 3.98 (2H), 4.52 (1H), 5.09 (1H), 5.54 (1H), 6.06-6.20 (1H), 7.37 (1H) ppm.

Beispiel 15a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-8,12-dimethyl-6-ethyl-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-diensäure

Aus 566 mg (0,642 mmol) der unter 13e beschriebenen Verbindung B werden analog zu Beispiel 5s 493 mg der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.01 (3H), 0.04 (3H), 0.09 (3H), 0.17 (3H), 0.82-0.95 (24H), 1.62 (3H), 2.68 (3H), 2.95 (3H), 3.82 (1H), 4.17-4.30 (1H), 4.40 (1H), 5.15 (1H), 6.15-6.28 (1H), 7.37 (1H) ppm.

versetzt mit 500ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 1 Stunde. Man versetzt mit 152 ml Isopropanol, 253 ml Wasser, läßt auf 23°C erwärmen und rührt noch so lange, bis sich ein feinkörniger Niederschlag gebildet hat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 32,6 g (304 mmol, 82%) der

5 Titelverbindung als blass gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,52 (1H), 7,89 (1H), 7,99 (1H), 8,80 (1H), 10,10 (1H) ppm.

#### Beispiel 17b

(2E/Z)-3-(2-Pyridyl)-2-fluor-2-propensäureethylester

10

Zu 20,7 g einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion in 230 ml wasserfreiem Ethylenglykoldimethylether tropft man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C die Lösung von 115 g 2-Fluor-2-phosphonoessigsäuretriethylester in 230 ml Ethylenglykoldimethylether und rührt 1 Stunde nach. Anschließend versetzt man mit der

15 Lösung von 27,6 g (258 mmol) der nach Beispiel 17a dargestellten Verbindung in 230 ml Ethylenglykoldimethylether und läßt innerhalb 1 Stunde auf 23°C erwärmen. Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen  
20 Rückstand reinigt man durch Vakuumdestillation. Isoliert werden 33,7 g (173 mmol, 67%) der Titelverbindungen als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,22+1,39 (3H), 4,25+4,37 (2H), 6,90+7,13 (1H), 7,23+7,26 (1H), 7,56+7,90 (1H), 7,67+7,76 (1H), 8,59+8,67 (1H) ppm.

25 Beispiel 17c

(2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-fluor-2-propensäureethylester

Die Lösung von 29,2 g (149 mmol) des nach Beispiel 17b dargestellten E/Z-Gemisches in 280 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem  
30 Argon mit 2,0 g Iod und erhitzt 7 Tage auf 100°C. Die erkaltete Lösung wäscht man mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 1l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 26,3 g (135 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.



molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, rührt 20 Minuten, kühlt auf  $-70^{\circ}\text{C}$  und versetzt innerhalb von 4 Stunden mit der Lösung von 23,6 g (4S,5R)-3-Acetyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 800 ml Tetrahydrofuran. Nach 1 Stunde tropft man innerhalb von 2 Stunden die Lösung von 10,3 g (68 mmol) der nach Beispiel 17e dargestellten Verbindung in 390 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 16 Stunden bei  $-70^{\circ}\text{C}$ . Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch wiederholte Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan, Ethylacetat und Ethanol. Isoliert werden 8,60 g (23,2 mmol, 34%) der Titelverbindung A als kristalliner Feststoff sowie 5,04 g (13,6 mmol, 20%) der Titelverbindung B als farbloser Schaum.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von A:  $\delta = 0,94$  (3H), 3,38 (1H), 3,56 (1H), 4,83 (1H), 4,89 (1H), 5,70 (1H), 6,33 (1H), 7,14 (1H), 7,23-7,48 (5H), 7,68 (1H), 7,76 (1H), 8,58 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von B:  $\delta = 0,94$  (3H), 3,47 (2H), 4,19 (1H), 4,81 (1H), 4,89 (1H), 5,72 (1H), 6,29 (1H), 7,16 (1H), 7,22-7,49 (5H), 7,69 (1H), 7,76 (1H), 8,59 (1H) ppm.

#### Beispiel 17 g

(4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-4-fluor-4-penten-1,3-dion

In Analogie zu Beispiel 17e setzt man 3,54 g (9,56 mmol) der nach Beispiel 17f dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 3,01 g (8,17 mmol, 85%) der Titelverbindung als kristallinen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) als Keton/Enol-Gemisch:  $\delta = 0,97$  (3H), 4,39+7,17+13,19 (2H), 4,88 (1H), 5,72+5,76 (1H), 6,99+7,07 (1H), 7,20-7,50 (6H), 7,75+7,78 (1H), 7,91 (1H), 8,65+8,70 (1H) ppm.

#### Beispiel 17h

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (A) und (3R,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (B)

Die Lösung von 12,2 g (33,1 mmol) der nach Beispiel 17g dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 610 ml wasserfreiem Dichlormethan und 65 ml wasserfreiem

Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 9,3g (26,3 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,12 (6H), 0,91 (9H), 1,28 (3H), 2,72 (2H), 4,17 (2H), 4,77 (1H), 6,09 (1H), 7,15 (1H), 7,68 (1H), 7,73 (1H), 8,59 (1H) ppm.

5

#### Beispiel 17k

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-ol

10 In Analogie zu Beispiel 17a setzt man 9,7g (27,4 mmol) der nach Beispiel 17j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 6,8g (21,8 mmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,12 (3H), 0,14 (3H), 0,93 (9H), 1,83 (1H), 2,00 (2H), 3,78 (1H), 3,85 (1H), 4,53 (1H), 6,09 (1H), 7,12 (1H), 7,65 (1H), 7,72 (1H), 8,57 (1H) ppm.

15 

#### Beispiel 17l

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-iod-4-fluor-4-penten

20 Die Lösung von 6,75g Triphenylphosphin in 120 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 1,78 g Imidazol, 6,47g Iod und tropft unter Kühlung die Lösung von 6,8g (21,8 mmol) der nach Beispiel 17k dargestellten Verbindung in 40 ml Dichlormethan zu. Man rührt 1 Stunde und reinigt direkt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,7g (15,9 mmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,13 (3H), 0,19 (3H), 0,93 (9H), 2,25 (2H), 3,28 (2H), 4,38 (1H), 6,09 (1H), 7,17 (1H), 7,69 (1H), 7,75 (1H), 8,58 (1H) ppm.

#### Beispiel 17m

30 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-triphenylphosphoniumiodid

6,7g (15,9 mmol) der nach Beispiel 17l dargestellten Verbindung versetzt man mit 8,4 ml Ethyldiisopropylamin, 50,3g Triphenylphosphin und erwärmt 4 Stunden auf 85°C. Den öligen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,11 (6H), 0,88+0,91 (3H), 0,95 (9H), 1,07 (1H), 1,24-1,71 (5H), 1,60+1,69 (3H), 1,92-2,11 (2H), 2,34-2,58 (2H), 3,34-3,54 (2H), 4,24 (1H), 5,19 (1H), 6,00+6,02 (1H), 7,12 (1H), 7,66 (1H), 7,75 (1H), 8,56 (1H) ppm.

5 Beispiel 17p

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-pyridyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienal

Zu 598 µl Oxalylchlorid gelöst in 25 ml Dichlormethan tropft man unter Stickstoff  
10 vorsichtig bei -70°C 971 µl Dimethylsulfoxid und rührt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend tropft man eine Lösung von 1,45 g (3,44 mmol) des nach Beispiel 17o hergestellten Alkohols in 25 ml Dichlormethan zu und rührt 0,5 Stunden zwischen -60°C und -70°C. Dann gibt man 2,84 ml Triethylamin zu und nach 1 Stunde Rühren bei -60°C wird die Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser gegeben. Nach  
15 Phasentrennung wird die wäßrige Phase mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Man erhält 1,31 g (3,12 mmol,  
20 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 17q

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-14-fluor-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-14-fluor-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

Die Lösung von 1,57 ml Diisopropylamin in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt  
30 man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 4,72 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 30 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 1,31 g (3,12 mmol) der nach Beispiel 17p dargestellten Verbindung in 40 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 2,36 g (10,3 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man nach dem in DE 19751200.3 beschriebenen  
35 Verfahren hergestellt hat, in 40 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 60 Minuten in

mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,83 g (1,92 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,00-0,12 (24H), 0,83 (3H), 0,85-0,98 (39H), 1,00-1,82 (9H), 1,03 (3H), 1,21 (3H), 1,61+1,68 (3H), 1,98 (2H), 2,42 (2H), 3,01 (1H), 3,47-3,73 (2H), 3,82 (1H), 3,91 (1H), 4,21 (1H), 5,19 (1H), 6,01 (1H), 7,12 (1H), 7,65 (1H), 7,73 (1H), 8,58 (1H) ppm.

10 Beispiel 17t

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1-hydroxy-16-fluor-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

- 15 Die Lösung von 1,83 g (1,92 mmol) der nach Beispiel 17s dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 20 ml Dichlormethan und 20 ml Methanol versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 446 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 2 Stunden. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an  
20 feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,40 g (1,67 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,02-0,14 (18H), 0,85 (3H), 0,88-0,97 (30H), 1,03-1,80 (9H), 1,08 (3H), 1,20 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,90-2,06 (3H), 2,42 (2H), 3,01 (1H), 3,68 (2H), 3,83 (1H), 4,08 (1H), 4,21 (1H), 5,18 (1H), 6,01 (1H), 7,12 (1H), 7,63 (1H), 7,72 (1H), 8,56  
25 (1H) ppm.

Beispiel 17u

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dienal

30

Die Lösung von 400  $\mu\text{l}$  Oxalylchlorid in 16 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 650  $\mu\text{l}$  Dimethylsulfoxid, der Lösung von 1,51 g (1,81 mmol) der nach Beispiel 17t dargestellten Verbindung in 16 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden.

- 35 Anschließend versetzt man mit 2 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die

(1H), 2,27-2,66 (4H), 3,08 (1H), 3,82 (1H), 4,16 (1H), 4,33 (1H), 5,13 (1H), 6,04 (1H), 7,18 (1H), 7,71 (1H), 7,82 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Beispiel 17w

- 5 (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure

Die Lösung von 487 mg (573 µmol) der nach Beispiel 17v dargestellten Verbindung A in 23 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 8,55 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 1,5 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

15

Beispiel 17x

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 20 Die Lösung von 486 mg (max. 570 µmol) der nach Beispiel 17w dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 50 ml Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 474 µl Triethylamin, 454 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man tropft diese Lösung innerhalb von 4,5 Stunden zu der Lösung von 727mg 4-Dimethylaminopyridin in 215ml
- 25 Toluol und rührt 0,5 Stunden bei 23°C nach. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 310mg (432 µmol, 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

30 Beispiel 17

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- Die Lösug von 308 mg (429 µmol) der nach Beispiel 17x dargestellten Verbindung in 27 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 4,6 ml HF-Pyridin-Komplex und rührt bei 23°C 24

In Analogie zu Beispiel 18 setzt man 273 mg (380 µmol) der nach Beispiel 18b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 115 mg (235 µmol, 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,72 (1H), 0,84 (3H), 1,00 (6H), 1,22-2,02 (8H), 1,30 (3H), 1,60 (3H), 2,21 (1H), 2,33-2,57 (3H), 2,62 (1H), 3,40 (1H), 3,78 (1H), 4,51 (1H), 5,09 (1H), 5,22 (1H), 5,53 (1H), 6,11 (1H), 7,16 (1H), 7,70 (1H), 7,80 (1H), 8,43 (1H) ppm.

#### Beispiel 19

- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(N-oxido-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- Die Lösung von 50 mg (102 µmol) der nach Beispiel 17 dargestellten Verbindung in 3 ml Acetonitril versetzt man bei 0°C mit 958 µl einer 0,1M wässrigen Lösung von  
15 Ethylendiamintetraacetat, 1,45 ml Trifluoraceton, 373 mg Natriumhydrogencarbonat, 448 mg Oxone und rührt 1,5 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Isoliert werden 61 mg (max. 102 µmol) der Titelverbindungen, die man  
20 ohne Reinigung weiter umsetzt.

#### Beispiel 20

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)  
25 und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

- Die Lösung von 60 mg (max. 102 µmol) der nach Beispiel 19 dargestellten Verbindungen in 12 ml Trichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit Molsieb, 2,2 ml Isopropanol, 39 mg  
30 Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 2 Tage bei 60°C. Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan und Isopropanol, als Elutionsmittel ein Gemisch aus Dichlormethan und Methanol. Isoliert werden 17 mg (34 µmol, 28%) der  
35 Titelverbindung A sowie 4,3 mg (9 µmol, 8%) der Titelverbindung B.

Beispiel 24

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5 (A) und

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion  
(B)

10 In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus der in Beispiel 22 hergestellten Titelverbindung 8 mg der Titelverbindung A und B im Verhältnis 1:4 als schwach gelbgefärbtes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (charakteristische Signale des Gemisches A und B, CDCl<sub>3</sub>): δ= 0.86 (3H), 0.94 (3H, A), 1.00 (3H, B), 1.05 (3H), 1.26 (3H), 1.29 (3H), 1.36 (3H), 1.69 (1H, B), 1.75-1.95 (1H), 2.34 (1H, B), 2.22 (1H, A), 2.44 (1H), 2.60 (1H), 2.75 (3H), 2.86 (1H, B), 2.97 (1H, 15 A), 3.22 (1H, A), 3.35 (1H, B), 3.70 (1H, B), 3.88 (1H, A), 4.21 (1H, B), 4.31 (1H, A), 5.68 (1H, B), 5.76 (1H, A), 6.29 (1H), 7.41 (1H) ppm.

Die reinen Titelverbindungen A und B werden durch HPLC an einer Chiralpak AD 10μ Säule mit Hexan/Ethanol 20-50% getrennt.

20

Beispiel 25

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion  
(A) und

25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion  
(B)

In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus der in Beispiel 23 hergestellten Titelverbindung 30 4,9 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 3,4 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A, δ= 0.86 (3H), 0.95 (3H), 1.0-1.7 (6H), 1.04 (3H), 1.30 (3H), 1.38 (3H), 1.76 (1H), 1.85 (2H), 1.90-2.30 (3H), 2.55 (2H), 2.70 (3H), 2.89 (1H), 3.32 (1H), 3.79 (1H), 4.13 (1H), 4.30 (1H), 5.66 (1H), 6.25 (1H), 7.39 (1H) ppm.

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

- 5 In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus der in Beispiel 27 hergestellten Titelverbindung die Titelverbindung.

#### Beispiel 30

- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

- 15 In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 150 mg (max. 229 µmol) der nach Beispiel 21 dargestellten Verbindungen um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 19 mg (38 µmol, 16%) der Titelverbindung A sowie 35 mg (69 µmol, 30% der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (3H), 1,18-1,97 (9H), 1,21 (3H), 1,36 (3H), 2,09 (1H), 2,31 (1H), 2,59 (2H), 2,99 (1H), 3,30 (1H), 3,44 (1H), 3,70 (1H), 4,33 (1H), 4,40 (1H), 5,67 (1H), 6,19 (1H), 7,18 (1H), 7,70 (2H), 3,51 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0,85 (3H), 0,94 (3H), 1,00-1,97 (9H), 1,02 (3H), 1,29 (3H), 1,38 (3H), 2,06 (1H), 2,28 (1H), 2,54 (2H), 2,90 (1H), 3,35 (1H), 3,61 (1H), 3,79 (1H), 4,39 (2H), 5,67 (1H), 6,22 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,78 (1H), 8,51 (1H) ppm.

#### 25 Beispiel 31

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

#### Beispiel 31a

- 30 3-(2-Pyridyl)- 2-propin-1-ol

- Das Gemisch aus 16,6 ml (173 mmol) 2-Brompyridin, 21,6 ml Propargylalkohol, 2,5 g Palladium-bis-triphenylphosphin-dichlorid und 173 mg Kupfer(I)iodid versetzt man mit 510 ml Diethylamin und erhitzt 1,5 Stunden auf 80°C. Nach Filtration und  
35 Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem



mmol, 37%) der kristallinen Titelverbindung A sowie 9,6g (24,8 mmol, 28%) der Titelverbindung B als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0,94 (3H), 3,42 (1H), 3,58 (1H), 4,50 (1H), 4,81 (1H), 4,91 (1H), 5,70 (1H), 7,14-7,48 (7H), 7,72 (1H), 7,96 (1H), 8,62 (1H) ppm.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0,96 (3H), 3,50 (2H), 4,82 (1H), 4,96 (1H), 5,72 (1H), 7,13-7,50 (7H), 7,73 (1H), 7,97 (1H), 8,65 (1H) ppm.

#### Beispiel 31e

- 10 (4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-4-chlor-4-penten-1,3-dion

In Analogie zu Beispiel 17g setzt man 11,3g (29,2 mmol) der nach Beispiel 31d dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 9,8g (25,5 mmol, 87%) der Titelverbindung als kristallinen Feststoff.

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) als Keton/Enol-Gemisch: δ = 0,99 (3H), 4,49 (0,6H), 4,60 (0,6H), 4,87 (1H), 5,71+5,76 (1H), 7,21-7,52 (6,4H), 7,79 (1H), 7,92 (1H), 8,10+8,20 (1H), 8,72 (1H), 13,66 (0,4H) ppm.

#### Beispiel 31 f

- 20 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-chlor-4-penten-1-on

- 25 In Analogie zu Beispiel 17i setzt man 12,3g (31,7 mmol) der nach Beispiel 31d und/oder Beispiel 31f dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 12,2g (24,3 mmol, 77%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,13 (6H), 0,90 (12H), 3,30 (1H), 3,59 (1H), 4,78 (1H), 5,01 (1H), 5,66 (1H), 7,02 (1H), 7,19 (1H), 7,23-7,48 (5H), 7,71 (1H), 7,97 (1H), 8,62 (1H) ppm.

#### Beispiel 31g

- 30 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-chlor-4-pentensäureethylester

- 35 In Analogie zu Beispiel 17j setzt man 12,1g (24,1 mmol) der nach Beispiel 31f dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 8,3g (22,4 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

- In Analogie zu Beispiel 17n setzt man 3,00 g der nach Beispiel 31k dargestellten Verbindung mit 653 mg (2,86 mmol) (2S)-2-Methyl-6-oxo-heptan-1-(tetrahydropyran-2-yloxy), das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 bzw. WO 99/07692 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und  
5 Reinigung neben Ausgangsmaterial 202 mg (0,39 mmol, 14%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,08 (6H), 0,80-0,96 (12H), 1,08 (1H), 1,22-2,05 (12H), 1,61+1,67 (3H), 2,31-2,55 (2H), 3,03-3,25 (1H), 3,40-3,62 (2H), 3,84 (1H), 4,28 (1H), 4,53 (1H), 5,15 (1H), 6,91 (1H), 7,16 (1H), 7,68 (1H), 7,95 (1H), 8,60 (1H) ppm.

10

Beispiel 31m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-chlor-11-(2-pyridyl)-1-hydroxy-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

- 15 In Analogie zu Beispiel 17o setzt man 472 mg (904  $\mu\text{mol}$ ) der nach Beispiel 31l dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 278 mg (635  $\mu\text{mol}$ , 70%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,09 (6H), 0,82-0,97 (12H), 0,98-2,12 (8H), 1,60+1,68 (3H), 2,32-2,58 (2H), 3,36-3,54 (2H), 4,30 (1H), 5,11+5,19 (1H), 6,89+6,92 (1H), 7,19 (1H), 7,70  
20 (1H), 7,98+8,04 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 31n

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-chlor-11-(2-pyridyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienal

25

In Analogie zu Beispiel 17p setzt man 278 mg (635  $\mu\text{mol}$ ) der nach Beispiel 31m dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 273 mg (626  $\mu\text{mol}$ , 99%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

30 

Beispiel 31o

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-14-chlor-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-14-chlor-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)  
35

## Beispiel 31r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1-hydroxy-16-chlor-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

- 5 In Analogie zu Beispiel 17t setzt man 325 mg (336  $\mu$ mol) der nach Beispiel 31q dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 264 mg (310  $\mu$ mol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,01-0,12 (18H), 0,79-0,97 (33H), 1,01-2,08 (12H), 1,08 (3H), 1,19 (3H), 1,60+1,68 (3H), 2,31-2,56 (2H), 3,01 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,08 (1H),  
10 4,29 (1H), 5,18 (1H), 6,93 (1H), 7,19 (1H), 7,69 (1H), 7,97 (1H), 8,61 (1H) ppm.

## Beispiel 31s

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dienal

15

In Analogie zu Beispiel 17u setzt man 264 mg (310  $\mu$ mol) der nach Beispiel 31r dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 238 mg (280  $\mu$ mol, 90%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

## 20 Beispiel 31t

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und  
(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

25

In Analogie zu Beispiel 17v setzt man 238 mg (280  $\mu$ mol) der nach Beispiel 31s dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 111 mg (128  $\mu$ mol, 46%) der Titelverbindung A sowie 102 mg (118  $\mu$ mol, 42%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von A:  $\delta$  = -0,01-0,15 (18H), 0,79-0,97 (33H), 1,02-2,43 (13H), 1,12 (3H), 1,21 (3H), 1,71 (3H), 2,56 (1H), 3,01 (1H), 3,77 (1H), 4,31 (1H), 4,39 (1H), 5,19 (1H), 7,16 (1H), 7,24 (1H), 7,76 (1H), 8,09 (1H), 8,59 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von B:  $\delta$  = 0,00-0,19 (18H), 0,78-0,97 (33H), 1,00-1,73 (8H), 1,11 (3H), 1,21 (3H), 1,58 (3H), 1,87 (1H), 2,00 (1H), 2,29-2,43 (2H), 2,53 (1H), 2,63 (1H),

**Beispiel 32a**

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7-bis-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure

5

In Analogie zu Beispiel 17w setzt man 102 mg (118 µmol) der nach Beispiel 31t dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 92 mg (max. 118 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

10 **Beispiel 32b**

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 17x setzt man 92 mg (max. 118 µmol) der nach Beispiel 32a  
15 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 62 mg (84 µmol, 72%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,04-0,19 (12H), 0,78-2,00 (14H), 0,58 (9H), 0,90 (9H), 1,11 (3H), 1,22 (3H), 1,62 (3H), 2,16 (1H), 2,41 (1H), 2,52-2,81 (3H), 2,91 (1H), 3,91 (1H), 4,36 (1H), 5,23 (1H), 5,47 (1H), 6,98 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,89 (1H), 8,61 (1H)  
20 ppm.

**Beispiel 32**

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

In Analogie zu Beispiel 17 setzt man 62 mg (84 µmol) der nach Beispiel 32b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 17 mg (34 µmol, 40%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,76 (1H), 0,83 (3H), 0,99 (3H), 1,02 (3H), 1,28 (3H), 1,37-2,00 (8H), 1,61 (3H), 2,21 (1H), 2,42 (1H), 2,51 (1H), 2,61 (2H), 3,40 (1H), 3,76 (1H), 4,55 (1H), 5,04 (1H), 5,10 (1H), 5,51 (1H), 6,96 (1H), 7,21 (1H), 7,73 (1H), 8,17 (1H), 8,49 (1H) ppm.

30

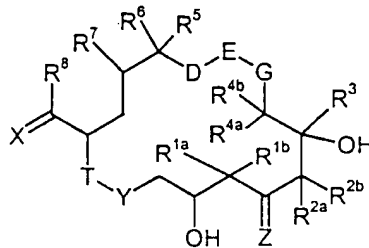
**Beispiel 33**

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

# Patentansprüche

- 5 1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I



I,

worin

- 10 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,
- R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5
- R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,
- 15 G ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe -CH<sub>2</sub>,
- R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,
- D-E eine Gruppe
- $$\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CH}, \text{C}\equiv\text{C}, \text{HC}-\text{CH} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \end{array}, \begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{OH} \\ | \quad | \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}, \begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}, \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OH} \\ | \quad | \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}, \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2, \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2, \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2,$$
- 20 R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>O-Alkyl, CH<sub>2</sub>O-Acyl, CN, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(Alkyl, Acyl)<sub>1,2</sub>, CH<sub>2</sub>Hal
- R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,
- R<sup>8</sup> ein Halogenatom oder eine Cyanogruppe,

6. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R<sup>2a</sup> eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe bedeuten

5

7. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

10 8. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten..

9. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

15

10. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> je eine Methylgruppe bedeuten.

11. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> je eine Methylgruppe  
20 bedeuten.

12. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> je eine Methylgruppe bedeuten.

25

13. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

30 14. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

15. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.  
35

24. Verbindungen nach Anspruch 3, worin T-Y eine Gruppe O-C(=O) ist.
25. Verbindungen nach Anspruch 1, worin T-Y eine Gruppe NR<sup>24</sup>-C(=O) mit  
5 R<sup>24</sup> in der bereits angegebenen Bedeutung ist.
26. Verbindungen nach Anspruch 2, worin T-Y eine Gruppe NR<sup>24</sup>-C(=O) mit  
10 R<sup>24</sup> in der bereits angegebenen Bedeutung ist.
27. Verbindungen nach Anspruch 3, worin T-Y eine Gruppe NR<sup>24</sup>-C(=O) mit  
15 R<sup>24</sup> in der bereits angegebenen Bedeutung ist.
28. Verbindungen nach Anspruch 1, worin G eine Methylengruppe ist.
29. Verbindungen nach Anspruch 2, worin G eine Methylengruppe ist.  
20
30. Verbindungen nach Anspruch 3, worin G eine Methylengruppe ist.
- 25 31. Verbindungen nach Anspruch 1, worin Z ein Sauerstoffatom ist.
32. Verbindungen nach Anspruch 2, worin Z ein Sauerstoffatom ist.
- 30 33. Verbindungen nach Anspruch 3, worin Z ein Sauerstoffatom ist.
34. Verbindungen nach Anspruch 1, worin -D-E- für eine Ethylengruppe steht.  
35

46. Verbindungen nach Anspruch 9, worin  $R^{2a}/R^{2b}$  für Methyl oder Ethyl/Wasserstoff stehen.

5

47. Verbindungen nach Anspruch 8, worin  $R^{10}/R^{11}$  für für 2-Pyridylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff stehen.

10

48. Verbindungen nach Anspruch 9, worin  $R^{10}/R^{11}$  für für 2-Pyridylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff stehen.

15

49. Verbindungen nach Anspruch 11, worin  $R^{10}/R^{11}$  für für 2-Pyridylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff stehen.

20

50. Verbindungen nach Anspruch 12, worin  $R^{10}/R^{11}$  für für 2-Pyridylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff stehen.

25

30

51. Verbindungen nach Anspruch 47, worin  $R^{2a}/R^{2b}$  für Methyl oder Ethyl/Wasserstoff stehen.



(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 15 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 20 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 25 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

30

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 35 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5 4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

15 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

20 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

30 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

5

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-

10 10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-  
20 aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

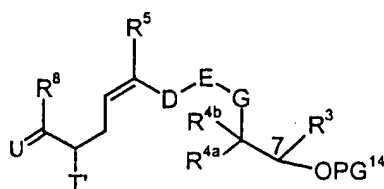
25 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-

30 dion

56. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 55 sowie einen  
35 pharmazeutisch verträglichen Träger.

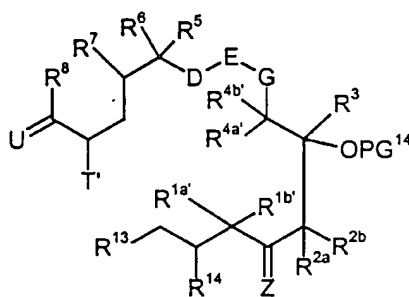
59. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel BC



BC

worin  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ , D, E, G, T' und U die bereits genannten Bedeutungen haben und  $PG^{14}$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt.

60. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel ABC



ABC,

worin  $R^{1a'}$ ,  $R^{1b'}$ ,  $R^{2a'}$ ,  $R^{2b'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a'}$ ,  $R^{4b'}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ , D, E, G, T', U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben.



— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts:

28. Dezember 2000

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01333

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NAGASAWA, KAZUO ET AL: "An efficient asymmetric synthesis of 1.alpha.,25-(OH)2 vitamin D3 A-ring synthon" J. ORG. CHEM. (1993), 58(9), 2523-9 , XP002150715 page 2524; figure IV page 2525; figures	56-60
X	ALLMENDINGER, THOMAS ET AL: "Fluoroolefin dipeptide isosteres. II. Enantioselective synthesis of both antipodes of the Phe-Gly dipeptide mimic" TETRAHEDRON LETT. (1990), 31(50), 7301-4 , XP002150716 page 7302	56-60
A	WO 99 07692 A (KLAR ULRICH ;SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application abstract; claims	1,56,57
A	WO 98 25929 A (CIBA GEIGY AG ;SARABIA FRANCISCO (ES); VALLBERG HANS (SE); NICOLAO) 18 June 1998 (1998-06-18) abstract; claims	1,56,57
P,A	WO 00 00485 A (KLAR ULRICH ;SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); MENRAD ANDREAS) 6 January 2000 (2000-01-06) abstract; claims 1,14-18 examples page 41	1,56-60

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01333

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D417/06 C07D493/04 C07D405/06 A61K31/427 A61K31/4427  
A61P35/00 //(C07D493/04, 313:00, 303:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 353 732 A (CIBA-GEIGY A.-G., SWITZ.) 7. Februar 1990 (1990-02-07) Seite 34; Beispiele D9, D11 Seite 38; Beispiel D29	56-60
X	EP 0 435 843 A (MONSANTO CO., USA) 3. Juli 1991 (1991-07-03) Seite 9 -Seite 10; Beispiele B6-B15	56-60
X	CRICH, DAVID ET AL: "Asymmetric synthesis of a taxol C-ring by aldol condensation and radical cyclization" TETRAHEDRON (1997), 53(21), 7127-7138 , XP004105693 Seite 7130	57-60
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&amp;\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Oktober 2000

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

07/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Paisdor, B



# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01333

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0353732 A	07-02-1990	JP 2091051 A	30-03-1990
EP 0435843 A	03-07-1991	AT 107303 T	15-07-1994
		AU 624034 B	28-05-1992
		AU 6840290 A	01-08-1991
		BR 9006587 A	01-10-1991
		CA 2033040 A	28-06-1991
		CN 1053428 A	31-07-1991
		DE 69009962 D	21-07-1994
		DE 69009962 T	15-12-1994
		DK 435843 T	04-07-1994
		ES 2025033 T	01-10-1994
		FI 906362 A	28-06-1991
		HU 58719 A	30-03-1992
		JP 8319285 A	03-12-1996
		JP 5320156 A	03-12-1993
		JP 7035380 B	19-04-1995
		NO 905555 A	28-06-1991
		NZ 236591 A	25-09-1992
		OA 9338 A	15-09-1992
		PL 288492 A	23-03-1992
		US 5129943 A	14-07-1992
		ZA 9010359 A	24-12-1991
		ZM 5590 A	30-08-1991
		ZW 20390 A	19-06-1991
WO 9907692 A	18-02-1999	DE 19735574 A	11-02-1999
		DE 19735575 A	11-02-1999
		DE 19735578 A	11-02-1999
		DE 19748928 A	29-04-1999
		DE 19749717 A	06-05-1999
		DE 19751200 A	20-05-1999
		DE 19813821 A	23-09-1999
		AU 9340998 A	01-03-1999
		EP 1005465 A	07-06-2000
WO 9825929 A	18-06-1998	AU 5757798 A	03-07-1998
		BR 9714140 A	29-02-2000
		CN 1246862 A	08-03-2000
		EP 0944634 A	29-09-1999
WO 0000485 A	06-01-2000	DE 19830060 A	10-02-2000
		AU 5036999 A	17-01-2000